

1  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.248–053.2

**РУБАН Анна Петровна**

**СТРУКТУРА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ  
И СПОСОБ ПЕРВИЧНОГО ПРОГНОЗА  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Минск 2006

Работа выполнена в ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и ГУ «Белорусский центр медицинских технологий, информатики, управления и экономики здравоохранения».

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» Василевский И.В.

**Научный консультант:** доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом медицинских систем ГУ «Белорусский центр медицинских технологий, информатики, управления и экономики здравоохранения» Ростовцев В.Н.

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии, ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет» Деркач Ю.Н.

кандидат медицинских наук, доцент 2-й кафедры детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Баранаева Е.А.

**Оппонирующая организация:** УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 17 мая 2006 г. в 12.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» (220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 272-55-98).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2006 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент

А.В. Сикорский

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы диссертации**

В течение последних десятилетий актуальность проблемы бронхиальной астмы (БА), как одного из наиболее частых и тяжёлых аллергических заболеваний, значительно возросла. В основополагающем международном документе GINA пересмотра 2002 года, в рекомендациях по дальнейшим исследованиям в области изучения астмы подчеркивается необходимость более глубокой научной разработки вопросов генетики БА с целью оптимизации стратегии профилактики данного заболевания. Следовательно, изыскание генетических подходов к первичному прогнозу и профилактике астмы имеет большую медико-социальную значимость.

Большинство исследователей относят БА к многофакторным заболеваниям с полигенным типом наследования, возникающим в результате сочетанного влияния генетических и средовых факторов (А.Г. Чучалин, 2001; Н.А. Геппе, 2002; И.И. Балаболкин, 2003). В последние годы делается акцент на изучение патогенеза БА у детей в семейно-клиническом аспекте (И.В. Василевский, 1992; I.P. Hall, 1999). Убедительность генетической детерминированности основных патогенетических звеньев БА указывает на необходимость поиска генетических маркеров астмы (G.H. Koppelman et al., 2002; M.N. Blumenthal, 2003). В рамках клинико-генетического подхода наиболее актуальна разработка структурной модели первичного прогноза астмы и создание прогностической основы для решения проблемы ее первичной профилактики (В.Н. Ростовцев, 1986).

Вышеизложенное определяет актуальность настоящей работы.

### **Связь работы с крупными научными программами, темами**

Работа выполнена в рамках инициативной темы «Разработать метод до-нозологической диагностики и прогноза бронхиальной астмы у детей», № гос-регистрации 20052304, сроки выполнения: 10.01.03–10.11.05.

### **Цель исследования**

Разработать структурную модель предрасположенности и способ первичного прогноза бронхиальной астмы у детей.

### **Задачи исследования**

1. Провести комплексное (клинико-anamnestическое, функциональное и психологическое) обследование детей и их родителей из семей с БА.
2. Выявить маркеры предрасположенности к БА у детей, проанализировать закономерности их наследования, установить информативные онтогенетические и средовые факторы развития астмы.

3. Разработать структурную модель первичного прогноза БА у детей и проанализировать выявленные в её рамках формы предрасположенности к астме.

4. Разработать способ первичного прогноза БА у детей.

### **Объект и предмет исследования**

Объект исследования — семьи, пробандом в которых являлись дети, больные БА. Всего обследовано 350 человек (101 семья).

Предмет исследования — генетическая предрасположенность к БА.

### **Гипотеза**

По аналогии с предрасположенностью детей к артериальной гипертензии, выявляемой на основе клинико-генетических закономерностей показателей вегетативного статуса (Л.М. Беляева, 1990), можно предположить существование нескольких форм предрасположенности детей к БА, также выявляемых в результате клинико-генетического анализа показателей вегетативного статуса.

### **Методология и методы проведенного исследования**

Методологическую основу исследования составил клинико-генетический подход к решению задач прогноза многофакторной патологии. Методической основой НИР явились общеклинические методы, кардиоинтервалография (КИГ), компьютерная флоуметрия, психологическое тестирование и методы генетико-статистического анализа.

### **Научная новизна и значимость полученных результатов**

1. Впервые выявлены высоконаследуемые фенотипические маркеры БА среди показателей КИГ и этим обоснована патогенетическая роль вегетативного статуса (ВС) в развитии БА.

2. Впервые получены данные, указывающие на преобладание материнской линии в наследовании маркеров предрасположенности к БА, выявленных на основе анализа КИГ.

3. Впервые на основе высоконаследуемых фенотипических маркеров, характеризующих ВС организма построена структурная модель первичного прогноза БА, включающая три формы предрасположенности (ФП) к БА.

4. Впервые выявлена связь между уровнем сегрегационного генетического груза (СГГ) и наследственной отягощенностью (НО) по аллергической патологии ( $p < 0,001$ ), уровнем СГГ и степенью тяжести БА ( $p < 0,05$ ).

5. Произведена оценка наследуемости показателей КИГ в семьях детей с БА и установлена высокая генетическая детерминация параметров, характеризующих уровень реактивности парасимпатического звена вегетативной нервной системы, определяемого в состоянии ортостаза.

6. Оценена наследуемость показателей функции внешнего дыхания (ФВД), свидетельствующая о том, что из 16 параметров 1 показатель имеет высокий уровень наследуемости, 7 — средний и 8 — низкий уровень наследуемости.

### **Практическая значимость полученных результатов**

1. Разработанный двухэтапный способ первичного прогноза БА у детей позволяет быстро и экономично проводить количественную оценку риска развития БА.

2. В связи с выявленным неблагоприятным вторичным прогнозом БА у мальчиков в случае высокого индивидуального риска в сравнении с девочками, они требуют более тщательного диспансерного наблюдения.

3. Выявленный факт эффективности аллергенспецифической иммунотерапии БА у представителей первой ФП к БА (т. е. к варианту течения БА с преобладанием атопии) позволяет осуществлять дифференцированный подход к её проведению у больных БА.

4. Наличие у пациента первой и второй ФП к БА (т. е. к вариантам течения БА с преобладанием атопии и с выраженной гиперреактивностью бронхов) обуславливает неблагоприятный прогноз течения заболевания, что необходимо учитывать при составлении программ динамического наблюдения и профилактики.

### **Основные научные положения, выносимые на защиту**

1. Клинически значимые функционально-диагностические признаки бронхиальной астмы в значительной мере связаны с особенностями вегетативной реактивности (по данным высокочастотных показателей кардиоинтервалографии в ортостазе и показателей функции внешнего дыхания).

2. Наследование маркеров предрасположенности к бронхиальной астме, выявленных по данным кардиоинтервалографии, осуществляется преимущественно по материнской линии.

3. В рамках анализа вегетативного статуса существуют три формы предрасположенности к бронхиальной астме у детей.

4. Сегрегационный генетический груз вносит значимый вклад в развитие предрасположенности к бронхиальной астме.

### **Личный вклад соискателя**

Все этапы научного исследования, включая определение задач, сбор материала, обработку данных и анализ результатов исследования, проведены лично соискателем под руководством доктора медицинских наук, профессора И.В. Василевского и доктора медицинских наук, профессора В.Н. Ростовцева.

### **Апробация результатов исследования**

Основные материалы диссертации доложены на: научно-практической конференции преподавателей, аспирантов и студентов факультета естествознания БГПУ (Минск, 2004); III Конгрессе Европейского региона по болезням органов дыхания (Москва, 2004); республиканской научно-практической конференции «Экологические проблемы профпатологии, иммунологии и аллерголо-

гии» (Минск, 2004); European respiratory annual society congress (Glasgow, 2004); III Российском Конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2004).

### **Опубликованность результатов**

Результаты диссертации опубликованы в 17 научных работах, в том числе: в 3 статьях в рецензируемых журналах, 1 статье в научном сборнике, 13 тезисах (без соавторов — 3). Общее количество опубликованных материалов составляет 29 страниц. По результатам НИР получена приоритетная справка на изобретение («Способ диагностики форм предрасположенности к бронхиальной астме у детей», № а 20041044, от 14 января 2005 г.).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 133 машинописных страницах. Работа состоит из введения, общей характеристики, 6 глав, заключения, списка используемых источников и приложений. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 38 таблицами. Список использованных источников включает 197 наименований, из которых 160 на русском и 37 на иностранном языках.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ**

### **Материалы и методы исследования**

Семейная база данных включает 101 семью (350 человек), из них 167 детей, среди которых 113 больных БА вне обострения БА в возрасте от 8 до 16 лет (72 мальчика и 41 девочка) и 54 здоровых sibса (29 мальчиков и 25 девочек); 183 родителя (22 с БА, из них 11 отцов и 11 матерей и 161 здоровый родитель, из них 71 отец и 90 матерей).

Методы исследования — клинико-anamнестические, компьютерная кардиоинтервалография (с расширенным пространством признаков, разработанных В.Н. Ростовцевым и С.К. Осовцом, 1999), компьютерная флоуметрия, адаптированный опросник Р. Кеттелла, генетико-дисперсионный анализ, анализ фенотипических и генетических ассоциаций, генетико-корреляционный и генетико-кластерный анализ. В общей сложности было изучено 244 показателя по 3 основным разделам: клинико-anamнестическому (94), функционально-диагностическому (144) и психологическому (6). Генетико-статистическая обработка данных осуществлялась с помощью прикладной программной системы «Общего и медицинского генетического анализа» (ППС «Омега»), созданной под руководством д-ра мед. наук, профессора В.Н. Ростовцева. Общестатистическая обработка данных проводилась средствами EXEL.

Методологию исследования отражают основные этапы и генетико-аналитические методы выявления ФП к астме, представленные на рисунке. Как

видно из рисунка, алгоритм выявления ФП является многоэтапным клинико-генетическим анализом.



Рис. Основные этапы и генетико-аналитические методы исследования

После предварительного статистического анализа базы данных был проведен генетико-дисперсионный анализ. В результате выявлено 33 признака с показателем наследуемости более 0,65, т. е. вклад генетических факторов в степень их межиндивидуальной изменчивости составил более 65 %, что расценивали как высокую генетическую детерминированность. Примечательно, что 29 высоконаследуемых показателей выявлены по данным КИГ, при этом 25 из этих признаков характеризуют ВС в состоянии ортостаза.

В этой связи мы обратили внимание на распределения значений параметров КИГ и ФВД среди различных выборок из семейного регистра (табл. 1).

Нами обнаружены следующие закономерности.

1. Из 9 стандартных показателей КИГ ни по одному из них не были выявлены различия среди пробандов и их sibсов.

2. По трем показателям (АМо2, Dх2 и IN2) различия отсутствовали среди всех выборок (пробанды, sibсы, родители), а по величине показателя IN1 не выявлены различия у sibсов и родителей.

3. Показатели ЖЕЛ%, РОвы, РОвд, ЧД, МОС<sub>25</sub>%, и ПОС<sub>вы</sub>% у пробандов и сибсов не имеют достоверных различий.

4. Показатели %ФЖЕЛ, ТТ, МОС75%, СОС% со значениями, характерными для БА, более присущи родителям, чем детям, в том числе больным.

Приведенные данные отражают однотипность ВС у больных и здоровых детей, а в состоянии ортостаза у всех членов семьи, а также свидетельствуют о семейной однонаправленности регуляции ФВД.

Таблица 1

**Параметры кардиоинтервалографии и функции внешнего дыхания  
различных выборок семейного регистра**

Параметры	Семейные выборки			Достоверность, P<		
	Родители n=183 (1)	Пробанды n=113 (2)	Сибсы n=54 (3)	1-2	1-3	2-3
Мо1	0,88±0,01	0,77±0,01	0,80±0,02	0,001	0,001	—
АМо1	25,20±0,73	18,70±0,70	18,70±1,17	0,001	0,001	—
Dx1	0,21±0,01	0,27±0,01	0,28±0,16	0,001	0,001	—
IN1	105,00±10,4	62,89±7,80	72,62±18,24	0,005	—	—
Мо2	0,73±0,01	0,61±0,01	0,64±0,01	0,001	0,001	—
АМо2	23,30±0,74	22,53±0,75	21,18±1,04	—	—	—
Dx2	0,27±0,01	0,24±0,01	0,25±0,01	—	—	—
IN2	99,60±10,60	105,40±10,5	91,00±12,05	—	—	—
ВАЕW	1,13±0,06	2,45±0,21	2,22±0,28	0,001	0,001	—
ПОС <sub>вы</sub> %	93,80±1,24	79,24±1,19	80,90±1,97	0,001	0,001	—
РО <sub>вы</sub>	1,15±0,04	0,81±0,04	0,93±0,07	0,001	0,025	—
ТТ	78,10±0,58	82,60±0,80	87,70±1,55	0,001	0,001	0,001
МОС <sub>75</sub> %	64,85±1,65	70,40±2,56	89,80±4,48	—	0,001	0,001
СОС%	86,15±1,63	82,26±2,12	94,60±3,37	—	0,025	0,005
МВЛ%	68,90±1,62	65,40±2,10	68,70±3,71	—	—	—

Результаты генетико-дисперсионного анализа признаков и анализ особенностей выборочных различий функционально-диагностических параметров (по данным КИГ и ФВД) являются обоснованием первого основного научного положения.

На следующем этапе с помощью методов оценки ассоциаций (генетических и фенотипических) нами были выявлены 19 генетических маркеров БА (15 из них получены по данным КИГ, 3 по данным компьютерной флоуметрии и 1 маркер — масса тела), а также 101 фенотипический маркер предрасположенности к астме, из которых 21 были высоконаследуемыми (19 маркеров по данным КИГ, показатель среднего артериального давления, а также наличие крапивницы или отека Квинке в анамнезе). При этом мы использовали статистическую модель анализа, содержащую альтернативные группы сравнения по состояниям «болен–здоров».

Интерес представляет тот факт, что большинство изучаемых параметров ФВД имеют средние уровни наследуемости от 0,4 до 0,65. Высокий уровень на-



следуемости ( $h = 0,92$ ) выявлен только для показателя процентного соотношения фактической величины параметра максимальной вентиляции легких к его должной величине (МВЛ%). Однако этот показатель не может применяться в виде маркера предрасположенности потому, что не имеет ни генетической, ни фенотипической ассоциации с БА. Ряд показателей ФВД имеет высокодостоверную ( $p < 0,001$ ) фенотипическую ассоциацию с БА, но уровни наследуемости ограничивают их информативность относительно предрасположенности к астме.

Для изучения особенностей наследования маркеров предрасположенности к БА мы использовали различные варианты моделей оценки фенотипических и генетических ассоциаций признаков с БА с учетом диагноза, пола и принадлежности обследуемых к поколению детей или родителей. Различные комбинации выборок позволили выявить маркеры предрасположенности к БА, передающиеся детям независимо от пола родителей, и передающиеся только от матерей или только от отцов. Кроме того, были выявлены маркеры, передающиеся от родителей детям с учетом пола обеих групп. В результате получены данные, представленные в таблице 2.

Таблица 2

**Особенности наследования генетических и фенотипических маркеров предрасположенности к бронхиальной астме**

	Количество маркеров, наследуемых детьми	Количество маркеров, наследуемых сыновьями	Количество маркеров, наследуемых дочерьми	Индекс связи маркеров с полом ребенка
Материнские маркеры	22 (3 г. + 19 ф.)	13 (2 г. + 11 ф.)	6 (3 г. + 3 ф.)	$13/6 = 2,16$ $p < 0,01$
Отцовские маркеры	11 (4 г. + 7 ф.)	5 (2 г. + 3 ф.)	3 (1 г. + 2 ф.)	$5/3 = 1,6$ $p < 0,025$
Индекс материнского влияния	$22/11 = 2$ $p < 0,001$	$13/5 = 2,6$ $p < 0,005$	$6/3 = 2$ $p < 0,025$	

Примечание: г. — генетические маркеры; ф. — фенотипические маркеры.

Нами предложены индексы (табл. 2), характеризующие особенности передачи наследственной информации от родителей детям в зависимости от пола обеих групп: индекс материнского влияния и индекс связи маркеров с полом ребенка. Индекс материнского влияния представляет собой отношение количества маркеров, наследуемых детьми от матерей к количеству маркеров, наследуемых детьми от отцов. Индекс связи маркеров с полом — это отношение количества маркеров, наследуемых сыновьями к количеству маркеров, наследуемых дочерьми. Из данных, представленных в таблице 2 видно, что сыновьям от матери передается в 2,6 раза больше маркеров, чем от отцов. Дочерям от матерей передается в 2 раза больше маркеров, чем от отцов. Средневзвешенный индекс наследования по материнской линии равен 2,18, что подтверждает преимущественное наследование маркеров по линии матери.

Маркеров, передающихся от матерей, у мальчиков выявлено в 2,16 раза больше, чем у девочек. Маркеров, передающихся от отцов, у них в 1,6 раза больше, чем у девочек. Средневзвешенный индекс связи маркеров с полом равен 2, что свидетельствует о сцепленном с полом наследовании маркеров астмы.

Таким образом, результаты анализа фенотипических и генетических ассоциаций признаков с заболеванием служат обоснованием научного положения о преимущественном наследовании маркеров предрасположенности к бронхиальной астме по материнской линии.

С учетом выявленных закономерностей, используя методы оценки информативности маркеров и методы проблемной оптимизации, нами была построена оптимизированная система конституционально-значимых маркеров БА. В неё вошли: показатель вариабельности тонуса гладкомышечных волокон сосудов в покое ( $dX1$ ), показатель вариабельности тонуса гладкомышечных волокон сосудов в ортостазе для относительного периода медленного кровенаполнения ( $dX2 \ a2/RR$ ), стандартный индекс Баевского (BAEW), индекс Баевского для относительного периода быстрого кровенаполнения ( $BAEW \ a1/(a1+a2)$ ), индекс Баевского для отношения первой производной к амплитуде фотоплетизмографической кривой ( $BAEW_{пр/ам}$ ), индекс Баевского для отношения крутизны фотоплетизмографической кривой к первой производной для фазы кровенаполнения ( $BAEW \ кр/пр$ ), показатель величины тонуса гладкомышечных волокон сосудов в покое в период кровенаполнения ( $Mo1a1+a2$ ). Все маркеры характеризуют ВС организма. Данный факт свидетельствуют о важной патогенетической роли ВС в развитии БА.

На следующем этапе в пространстве конституционально-значимых признаков мы провели генетико-кластерный анализ на общей выборке матерей и детей, в результате чего нами была получена структурная модель предрасположенности к БА у детей, в рамках которой нами выделены три формы предрасположенности к БА.

Первая — форма предрасположенности к варианту течения БА с преобладанием атопии (ФП-1).

Вторая — форма предрасположенности к варианту течения БА с выраженной гиперреактивностью бронхов (ФП-2).

Третья — форма предрасположенности к БА с благоприятным течением (ФП-3).

Полученные ФП были проанализированы на выборке пробандов и sibсов с точки зрения клинических, онтогенетических и генетических характеристик (табл. 3), а также особенностей ВС, состояния ФВД и эмоциональной сферы (табл. 4).

**Различия между формами предрасположенности  
к бронхиальной астме у детей**

Признак	Форма предрасположенности			Достоверность различий (P<)			
	ФП-1 n=81	ФП-2 n=32	ФП-3 n=34	1-2	1-3	2-3	
Доля тяжелой степени БА, %	3,6	16	0	–	–	0,001	
Манифестация БА (возраст, лет)	2,97	5,11	4,19	0,005	–	–	
Установление диагноза (возраст, лет)	6,14	8,08	8,38	0,025	0,025	–	
Средняя градация аллергологических проб	пыльцевых	0,9	0,86	2,5	–	0,001	0,005
	пищевых	0,86	0,22	0,6	0,001	–	–
Средняя частота токсикоза беременности на 1 ребенка	1-й половины	0,3	0,53	0,32	0,05	–	–
	всего периода	0,02	0,12	0	0,05	–	0,05
Средняя частота ОРВИ на 1 ребенка	На 1 году жизни	2,57	1,71	1,44	–	0,025	–
	На 2–3 году жизни	4,72	2,87	4,29	0,005	–	0,025
Среднее число абортс у матерей до беременности данным ребенком	0,5	0,31	0,27	0,005	0,005	–	
Среднее число выкидышей у матерей до беременности данным ребенком	0,14	0,09	0,24	–	–	0,005	
In расстояния миграции семьи ребенка	5,37	6,9	4,68	–	–	0,005	

Таблица 4

**Основные характеристики форм предрасположенности  
к бронхиальной астме у детей**

Признаки	Форма предрасположенности		
	ФП-1	ФП-2	ФП-3
ИВТ	эутония	ваготония	эутония
тип ВР	нормосимпатикотонический	гиперсимпатикотонический	нормосимпатикотонический
PO <sub>вд</sub>	значит. снижение	снижение	норма
PO <sub>вы</sub>	снижение	норма	норма
ПОС <sub>вы</sub> %	снижение	снижение	норма
ТТ	снижение	норма	норма
МОС <sub>25</sub> %	снижение	снижение	норма
МОС <sub>50</sub> %	снижение	снижение	норма
МОС <sub>75</sub> %	значит. снижение	снижение	норма
СОС%	значит. снижение	снижение	норма
МВЛ%	значит. снижение	снижение	норма
Личностные характеристики	напряженность, замкнутость	робость, релаксация	общительность, склонность к риску

Численность класса ФП-1 94 человека. В него вошли 13 матерей (из них 12 без диагноза БА и 1 с астмой) и 81 ребенок (из них 56 больных и 25 без БА). Группа детей, принадлежавших данной ФП, представлена 59 % мальчиков и 41 % девочек. Средний возраст детей составил  $10,5 \pm 0,37$  лет. Вошедшие в данный класс матери и дети без признаков БА в своем большинстве имели атопические проявления в виде поллиноза и атопического дерматита.

Клинически ФП-1 характеризуется манифестацией БА в возрасте около 3 лет (средний возраст  $2,97 \pm 0,32$  года), преобладанием легкой и среднетяжелой форм астмы. При аллергологическом тестировании обнаружена максимальная частота положительных проб на пищевые аллергены. Для данной формы характерно значительное число перинатальных факторов, способствующих сенсибилизации, в том числе медицинских аборт до беременности данным ребенком, а также статистическая тенденция увеличения показателя употребления матерями коровьего молока в период лактации.

Исходный вегетативный тонус (ИВТ) определен как эутония ( $IN_1 = 53 \pm 5,28$ ) при нормосимпатикотоническом типе вегетативной реактивности (ВР) ( $BAEW = 2,39 \pm 0,38$ ). По данным флоуметрии, для ФП-1 характерно значительное снижение параметров объемных и скоростных характеристик, при этом максимальные изменения проявляются на уровне мелких бронхов. Эмоциональной сфере детей из этого класса свойственно превалирование высокого уровня напряженности и замкнутости.

ФП-2 в соответствии с патогенетическими особенностями интерпретирована нами как форма предрасположенности к варианту течения БА с выраженной гиперреактивностью бронхов, поскольку выявляются специфические особенности ВС и тенденция к преобладанию паторецепторных проявлений в виде возникновения приступов на воздействие неантигенных раздражителей при меньшей значимости антигенных. Численность данного класса 37 человек, из них 5 матерей и 32 ребенка (22 мальчика и 10 девочек). Средний возраст детей  $12,4 \pm 0,45$  лет. Данную форму составили 24 ребенка с диагнозом астмы и 8 без диагноза. Из 4 матерей, не болевших астмой, у двух были проявления атопии, а у одной было прямое отягощение по БА. Из 8 здоровых детей 6 имели высокий уровень СГГ, а 2 были с прямым отягощением по астме и проявлениями атопии.

Для ФП-2 характерно более тяжелое течение БА (16 % детей имеют тяжелую степень болезни) при манифестации заболевания в среднем в возрасте 5 лет ( $5,1 \pm 0,6$  лет). Совокупное влияние онтогенетических факторов обусловлено наличием у матерей максимальной частоты токсикоза беременности, тенденции к увеличению частоты курящих матерей во время лактации.

К особенностям ВС детей с ФП-2 относятся ваготония в покое ( $IN_1 = 23,4 \pm 1,94$ ) и гиперсимпатикотонический тип ВР ( $BAEW = 4,2 \pm 0,57$ ). Анализ ФВД выявил умеренное равномерное снижение скоростных показателей, характеризующих состояние крупных, средних и мелких бронхов. Особенностью эмоциональной сферы представителей ФП-2 является высокий уровень робости и релаксированности, что свойственно ваготоникам.

ФП-3 интерпретирована нами как форма предрасположенности к БА с благоприятным течением. Численность класса ФП-3 97 человек, из них 34 ре-

бенка (17 девочек и 17 мальчиков) и 63 матери. Средний возраст детей  $14,6 \pm 0,53$  лет. ФП-3 составили 18 детей с диагнозом астма и 16 здоровых детей. Из больных матерей 7 имели проявления заболевания в детстве, причем без прямого отягощения по БА. Характерно, что все больные дети были без семейного отягощения по астме.

Для ФП-3 характерно: манифестация заболевания в возрасте  $4 \pm 0,83$  лет, отсутствие тяжелой и преобладание легкой степени астмы (у 55 % детей). Аллергологическое тестирование имело максимальную частоту положительных проб на пыльцевые аллергены. Онтогенез детей был наиболее благоприятен. Антенатальный период характеризовался наименьшим количеством токсикоза беременности. Минимальным было и число предшествующих беременности аборт. Особенностью ФП-3 является наличие значительного числа выкидышей у матерей до беременности данным ребенком.

Для представителей ФП-3 характерны следующие особенности. Состояние ВС соответствует эутонии в покое ( $IN_1 = 64 \pm 10,43$ ) при нормосимпатикотоническом типе ВР ( $BAEW = 1,35 \pm 0,18$ ). Все флоуметрические показатели у детей с ФП-3 соответствуют средней возрастной норме. В эмоциональном плане представители этого класса характеризуются как общительные и склонные к риску. Вероятно, реализация данной формы в БА осуществляется при более значимом влиянии неблагоприятных онтогенетических и средовых факторов. Есть основание утверждать, что ФП-3 является прогностически наиболее благоприятной.

Таким образом, у каждой из выявленных форм предрасположенности к БА установлены свои особенности характеристик клинико-anamnestических данных, ВС, ФВД и эмоционального статуса. Всё изложенное подтверждает выдвинутое положение о том, что в рамках анализа вегетативного статуса существуют три формы предрасположенности к БА у детей, которые можно интерпретировать как ФП к варианту течения БА с преобладанием атопии, ФП к варианту течения БА с выраженной гиперреактивностью бронхов и ФП к БА с благоприятным течением. Принадлежность здорового ребенка к одной из ФП является основой формирования риска манифестации соответствующей формы БА.

Нам представляется важным результат, полученный в отношении влияния уровня СГГ на развитие предрасположенности к БА, а также на степень выраженности её клинических проявлений (табл. 5). Как известно, СГГ обусловлен дисгармоничностью межлокусных аллельных комбинаций, вследствие чего формируется предрасположенность к многофакторной патологии. Нами впервые выявлена связь между уровнем СГГ у детей с БА и величиной НО по аллергической патологии. Выборки детей от аутбредных и зубредных браков, что соответствует высокому и низкому СГГ, имеют высокодостоверные разли-

чия по НО ( $p < 0,001$ ). НО по пищевой аллергии более выражена в группе детей с высоким СГГ ( $p < 0,05$ ). С этим согласуется также тот факт, что в этой же группе провокационным фактором в развитии приступа чаще являлись продукты питания ( $p < 0,01$ ). Кроме того, наблюдается важная закономерность, а именно: у детей с высоким уровнем СГГ выявлена большая частота вариантов астмы с тяжелым и среднетяжелым течением ( $p < 0,05$ ). Наконец, у детей с высоким СГГ чаще диагностировалась нейроциркуляторная дистония (НЦД) по гипертоническому типу ( $p < 0,025$ ). Как известно, НЦД может являться предшественником артериальной гипертензии, которая, как и БА, относится к группе многофакторной патологии.

Таблица 5

**Влияние величины сегрегационного генетического груза на развитие предрасположенности к бронхиальной астме**

Признак	Группа с низким СГГ		Группа с высоким СГГ		Достоверность различий, $P <$
	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	
Наследственная отягощенность по аллергической патологии в целом, %	84	$31,16 \pm 2,2$	27	$46,57 \pm 3,9$	$< 0,001$
Наследственная отягощенность по пищевой аллергии, %	84	$8,09 \pm 1,4$	27	$14,07 \pm 2,2$	$< 0,05$
Число пищевых триггеров на 1 ребенка с БА	86	$0,24 \pm 0,05$	27	$0,52 \pm 0,1$	$< 0,01$
Средняя градация степени тяжести БА	86	$1,44 \pm 0,06$	27	$1,70 \pm 0,1$	$< 0,05$
Доля детей с сопутствующей НЦД по гипертоническому типу	86	$0,13 \pm 0,04$	27	$0,33 \pm 0,09$	$< 0,025$

Полученные результаты послужили обоснованием научного положения о значимом вкладе сегрегационного генетического груза в развитие предрасположенности к БА.

Для решения задачи первичного прогноза астмы нами предложен способ определения величины индивидуального риска (ИР) её развития у детей с конкретной ФП. Способ реализуется в два этапа. На первом этапе выявляют ФП к БА, поскольку риск развития патологии наиболее корректно определять отдельно для каждой ФП. На следующем этапе с помощью компьютерной флоуметрии определяют показатель максимальной скорости выдоха на уровне 75 % форсированной жизненной емкости легких, в процентах от её должной величины ( $МОС_{75\%}$ ), после чего рассчитывают величину ИР развития астмы по формуле:

$$ИР = K_i \cdot (100 \% - МОС_{75\%}),$$

где ИР — индивидуальный риск развития БА;  $K_i$  — конституциональный коэффициент.

Для каждой ФП используют свой коэффициент, рассчитанный нами [1]:

- для ФП-1:  $K_1 = 1,32$ ;
- для ФП-2:  $K_2 = 1,25$ ;
- для ФП-3:  $K_3 = 1,53$ .

Подставляя в формулу показатель  $MOC_{75}\%$  и коэффициент, соответствующий выявленной у пациента ФП к БА, получаем значения ИР развития БА у конкретного индивида.

При получении значения ИР более 66 % степень риска развития астмы оценивают как высокую, при получении значения ИР от 33 % до 66 % степень риска развития БА оценивают как среднюю, а при получении значения ИР менее 33 % степень риска развития астмы оценивают как низкую.

С целью предварительной проверки эффективности разработанного способа прогноза БА были сформированы две группы из числа обследованных детей. В первую группу вошли дети с низким ИР развития астмы, во вторую — с высоким ИР. Через год после обследования мы провели катаранестический опрос родителей индивидов, которые составили эти группы. Опросом были охвачены родители 84 детей, т. е. 88,2 % исследуемой выборки. Для больных детей наличие высокого ИР мы расценивали как высокий риск прогрессирования заболевания, а наличие низкого риска — соответственно как низкий риск прогрессирования астмы. Таким образом, для здоровых детей мы провели первичный прогноз заболевания, а для больных астмой — вторичный прогноз заболевания.

В результате оказалось, что ни у одного из здоровых детей ( $n=31$ ) с низким ИР развития заболевания признаки БА не появились. В то же время у 2 из 5 здоровых детей с высоким ИР развития болезни проявились симптомы астмы. При этом заболели только мальчики, имеющие ФП-1. В группе больных детей с низким ИР ( $n=29$ ) улучшение состояния нами отмечено у 65,5 % обследуемых. Характерно, что ни у одного пациента из этой группы состояние не ухудшилось. Среди 19 больных детей с высоким риском прогрессирования БА ухудшение состояния отметили у 4 мальчиков и 1 девочки, что составило 26,3 %. При этом два ребенка имели ФП-1, а три других — ФП-2. Положительная динамика течения болезни зафиксирована у 4 опрошенных данной группы. Следует отметить, что все дети с положительной динамикой в период от первичного обследования до катаранестического опроса проходили аллергенспецифическую иммунотерапию.

Исходя из данных катаранеза, способ определения величины ИР развития астмы у детей обладает высокой потенциальной эффективностью. Оценка же реальной эффективности способа возможна в условиях многолетних наблюдений специальной выборки, что выходит за рамки диссертационной работы.

Таким образом, цель нашей работы — разработать модель и способ первичного прогноза бронхиальной астмы у детей на основе высоконаследуемых функциональных маркеров заболевания была достигнута.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сформулировать следующие основные результаты и соответствующие **выводы**.

1. Анализ выборочных различий показателей вегетативного статуса выявил следующие особенности: из 9 стандартных показателей КИГ ни по одному из них не были обнаружены различия среди пробандов и их sibсов; по трем показателям (АМо2, Dх2 и IN2) различия отсутствовали среди всех выборок (пробанды, sibсы и родители); такой показатель, как IN1 не различался у sibсов и родителей. Анализ выборочных различий показателей ФВД выявил следующие особенности: ряд показателей %ФЖЕЛ, ТТ, МОС75%, СОС% со значениями, характерными для БА, более присущ родителям, чем детям, в том числе большим; показатели ЖЕЛ%, РОвы, РОвд, ЧД, МОС<sub>25</sub>%, и ПОС<sub>вы</sub>% у пробандов и sibсов не имеют достоверных различий.

Из функционально-диагностических параметров (по данным КИГ и компьютерной флоуметрии) наибольший уровень сходства между всеми членами обследованных семей (пробандами с бронхиальной астмой, sibсами и родителями) имеют показатели вегетативного статуса в состоянии ортостаза [2, 8, 12].

2. Генетико-статистический анализ в семьях детей с БА позволил выявить конституционально-значимые маркеры астмы, из которых 89 % относятся к показателям КИГ и характеризуют вегетативный статус организма.

Показатели вегетативного статуса являются высокоинформативными для прогноза развития бронхиальной астмы [2, 6, 8, 9, 12].

3. Анализ наследования выявленных маркеров предрасположенности к БА показал, что от матерей детям передается большее количество маркеров, чем от отцов (сыновьям в 2,6 раза, а дочерям в 2 раза больше). Характерным является преобладание передачи мальчикам маркерных признаков от родителей в сравнении с девочками (в 2,16 раза больше от матерей и в 1,6 раза больше от отцов).

Наследование маркеров предрасположенности к бронхиальной астме осуществляется в основном по материнской линии и преимущественно сыновьями [15, 17].

4. Дети с высоким уровнем сегрегационного генетического груза по сравнению с детьми с низким уровнем сегрегационного генетического груза имеют более высокую степень наследственной отягощенности по аллергической патологии и большую частоту тяжелого течения БА.

Сегрегационный генетический груз значимо влияет на развитие предрасположенности к бронхиальной астме [7, 10, 11].



5. Результатом генетико-кластерного анализа явилось выявление трех форм предрасположенности к астме у детей.

- Первая выявленная ФП к БА характеризуется: манифестацией до 3-х лет, преобладанием легкой и среднетяжелой формы заболевания, значительным числом перинатальных факторов, способствующих сенсibiliзации. Особенности вегетативного статуса: эутония в покое и нормосимпатикотонический тип ВР. Для флоуметрических показателей характерным является снижение объемных и скоростных характеристик. Об обструктивных явлениях свидетельствуют максимальные изменения на уровне мелких бронхов ( $МОС_{75\%}$ ), и снижение таких важных показателей, как ТТ и  $РО_{вы}$  по сравнению с другими ФП. Эмоциональной сфере детей из этого класса свойственно превалирование высокого уровня напряженности и замкнутости. Таким образом, первая ФП к БА патогенетически соответствует варианту течения БА с преобладанием атопии.

- Установлены особенности второй ФП к БА: клинические — более тяжелое течение астмы, манифестация в возрасте 5 лет, преобладание паторецепторных проявлений в виде возникновения приступов на воздействие неантигенных раздражителей; онтогенетические — значительный вклад неблагоприятных онтогенетических факторов; функциональные — вегетативный статус характеризуется ваготонией в покое при гиперсимпатикотоническом типе ВР, анализ ФВД в сравнении с первым классом выявил умеренное равномерное снижение всех скоростных показателей, при значительно лучших значениях объемных показателей; психоэмоциональные — высокий уровень робости и релаксированности представителей класса. Вторая ФП к БА патогенетически соответствует варианту течения БА с выраженной гиперреактивностью бронхов.

- Третья идентифицированная ФП к БА характеризуется: клинически — преобладанием легкой степени астмы; онтогенетически — минимальным наличием неблагоприятных онтогенетических факторов; функционально — эутонией в покое и нормосимпатикотоническим типом ВР, все показатели ФВД соответствуют возрастной норме. В эмоциональном плане представители указанной формы характеризуются как общительные и склонные к риску. Таким образом, третья выявленная ФП к БА патогенетически соответствует БА с благоприятным течением.

В рамках исследования вегетативного статуса доказано наличие трех генетически детерминированных форм предрасположенности к бронхиальной астме у детей [2, 13, 14].

6. Разработан двухэтапный способ первичного прогноза БА у детей. Первый этап включает диагностику ФП к БА на основе интегральной оценки состояния вегетативного статуса. На втором этапе рассчитывают величину индивидуального риска развития БА для конкретной формы, используя флоумет-

рическую оценку состояния мелких бронхов у исследуемого лица. Потенциальная эффективность способа подтверждена данными катамнеза.

Разработанный двухэтапный способ первичного прогноза бронхиальной астмы у детей является необходимой основой для реализации практических программ первичного прогноза и первичной адресной профилактики астмы среди различных контингентов детей [1, 3].

По результатам проделанной работы целесообразно дать следующие **практические рекомендации**.

1. С целью отбора детей для первичного прогноза БА особое внимание следует обращать на следующие факторы риска: семейную отягощенность по БА по материнской линии, а также по крапивнице и отеку Квинке. Кроме этого важными факторами являются: мужской пол ребенка, эпизоды бронхообструкции в анамнезе ребенка, злоупотребление матерью коровьим молоком и курением во время лактации.

2. В план обследования детей с семейной отягощенностью по БА необходимо включать КИГ в условиях клиноортостатической пробы для дифференциальной диагностики ФП к БА.

3. Для определения величины индивидуального риска развития БА у детей с наследственной отягощенностью по астме необходимы: 1) диагностика ФП к БА у исследуемого лица на основе оценки вегетативного статуса; 2) расчет величины индивидуального риска развития БА для выявленной формы.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### *Статьи в научных журналах*

1. Мащиц А.П., Василевский И.В., Ростовцев В.Н. Донозологическая диагностика бронхиальной астмы у детей // Мед. панорама. – 2005. – № 2. – С. 11–14.
2. Мащиц А.П. Маркеры и формы предрасположенности к бронхиальной астме у детей. // Белорус. мед. журн. – 2005. – № 2. – С. 48–50.
3. Мащиц А.П. Первичный прогноз бронхиальной астмы у детей // Здоровоохранение. – 2005. – № 7. – С. 4–9.

### *Статьи в научных сборниках*

4. Мащиц А.П., Василевский И.В. Особенности эмоциональной сферы детей с бронхиальной астмой и их влияние на показатели функции внешнего дыхания // Материалы науч.-практ. конф. преподавателей, аспирантов и студентов фак. естествознания. – Минск: БГПУ, 2004. – С. 59–61.

### *Материалы конференций и тезисы докладов*

5. Василевский И.В., Мащиц А.П., Хаваш Н. Генетическая составляющая при atopических заболеваниях // Сборник резюме / 13 Нац. Конгресс по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 10–14 ноября, 2003. – М., 2003. – С. 84. (Прилож. к журн. «Пульмонология»).
6. Василевский И.В., Хаваш Н. Мащиц А.П., Особенности показателей функции внешнего дыхания в семьях детей с бронхиальной астмой // Сборник резюме / 13 Нац. Конгресс по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 10–14 ноября, 2003. – М., 2003. – С. 302. (Прилож. к журн. «Пульмонология»).
7. Мащиц А.П., Василевский И.В. Аллергоотягощенность и генетический груз у детей с бронхиальной астмой // Экологические проблемы профпатологии, гигиены труда, токсикологии, иммунологии и аллергологии: материалы Респ. науч.-практ. конф. – Минск, 2004. – С. 30–32.
8. Василевский И.В., Мащиц А.П., Федорович С.В., Ростовцев В.Н., Новик И.И. Маркеры бронхиальной астмы по данным кардиоинтервалографии // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 86.
9. Василевский И.В., Федорович С.В., Мащиц А.П., Ростовцев В.Н., Новик И.И. Наследуемость показателей функции внешнего дыхания // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 86.
10. Vasilevski I., Mashchyts H., Rostovtsev V. Allergy susceptability and genetic load in children with bronchial asthma // 3-rd Congress of European Region

IUATLD, Moscow, 22–26 June, 2004: Abstract book. – Moscow, 2004. – P. 214 (Suppl. Pulmonology. – 2004).

11. Mashchyts H., Vasilevski I., Rostovtsev V., Lapteva I. Genetic load and allergy susceptibility in children with bronchial asthma // European respiratory annual society congress, Glasgow, sept. 4–8, 2004. – P. 156.

12. Мащиц А.П. Генетические маркеры бронхиальной астмы // Студенческая медицинская наука XXI века: Материалы 4 междуна. научн.-практ. конф. – Витебск, 2004. – С. 55–56.

13. Мащиц А.П., Ростовцев В.Н., Василевский И.В., Новик И.И. Генетическая гетерогенность бронхиальной астмы: сообщение 1. Структура предрасположенности к астме // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: III Рос. Конгр.: Тез. докл. – М., 2004. – С. 325.

14. Мащиц А.П., Василевский И.В., Ростовцев В.Н. Генетическая гетерогенность бронхиальной астмы: сообщение 2. Характеристика основных форм предрасположенности к астме. // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: III Рос. Конгр.: Тез. докл. – М., 2004. – С. 325–326.

15. Мащиц А.П., Ростовцев В.Н., Василевский И.В., Новик И.И. Особенности наследования маркеров предрасположенности к бронхиальной астме // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: III Рос. Конгр.: Тез. докл. – Москва, 2004. – С. 34–35.

16. Мащиц А.П., Ростовцев В.Н., Василевский И.В. Генетико-дисперсионный анализ показателей функции внешнего дыхания // Мед. панорама. – 2004. – № 10. – С. 50.

17. Мащиц А.П., Ростовцев В.Н., Василевский И.В. Закономерности наследования маркеров предрасположенности к астме // Мед. панорама. – 2004. – № 10. – С. 54.

**Рубан Ганна Пятроўна**  
**Структура схільнасці і спосаб першаснага прагноза**  
**бранхіяльнай астмы ў дзяцей**

**Ключавыя словы:** дзеці, бранхіяльная астма, формы схільнасці, індывідуальная рызыка.

**Аб'ект даследавання:** сем'і, дзе прабандам з'яўляліся дзеці, хворыя на БА. Усяго былі абследаваны 350 чалавек (101 сям'я).

**Прадмет даследавання:** схільнасць да БА.

**Мэта даследавання:** выпрацаваць структурную мадэль схільнасці і спосаб першаснага прагноза БА ў дзяцей.

**Метады даследавання:** клініка-анамнестычныя, камп'ютарная кардыяінтэрвалаграфія, камп'ютарная флоўметрыя, псіхалагічнае тэсціраванне, генетыка-дысперсійны, генетыка-карэляцыйны, генетыка-кластэрны аналіз, аналіз ацэнкі фенатыпічных і генетычных асацыяцый.

**Выкарыстаная апаратура:** даследчыцкі праграмна-апаратны комплекс кардыяінтэрвалаграфіі ПРАГ-03Ф, шматфункцыянальны аўтаматызаваны спірометр (МАС-1), прыкладная праграмная сістэма агульнага і медыцынскага генетычнага аналізу (ППС «ОМЕГА»).

**Вынікі.** Выяўлены новыя маркёры схільнасці да БА сярод груп паказчыкаў, якія характарызуюць вегетатыўны статус арганізма. Упершыню распрацавана структурная мадэль генетычнай схільнасці да БА на аснове неіммунных маркёраў, якая ўключае тры формы схільнасці да БА. Атрыманы дадзеныя, якія паказваюць на пераважную спадчынную перадачу маркёраў схільнасці да БА па мацярынскай лініі. Упершыню ўстаноўлены ўплыў сеграгацыйнага генетычнага грузу на развіццё схільнасці да астмы. Прапанаваны двухэтапны спосаб вызначэння велічыні індывідуальнай рызыкі развіцця БА ў дзяцей: першы этап уключае дыягностыку формы схільнасці да БА на аснове інтэгральнай ацэнкі стану вегетатыўнага статуса; на другім этапе вылічваюць велічыню індывідуальнай рызыкі развіцця БА для пэўнай формы, з выкарыстаннем ацэнкі стану дробных бронхаў у абследаемай асобы па дадзеным камп'ютарнай флоўметрыі. Практычнае выкарыстанне прапанаванага спосаба дазволіць ажыццяўляць першасны прагноз БА ў дзяцей і яе наступную адрасную прафілактыку.

## РЕЗЮМЕ

**Рубан Анна Петровна**

### **Структура предрасположенности и способ первичного прогноза бронхиальной астмы у детей**

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, формы предрасположенности, индивидуальный риск.

**Объект исследования:** семьи, пробандом в которых являлись дети, больные БА. Всего обследовано 350 человек (101 семья).

**Предмет исследования:** предрасположенность к БА.

**Цель исследования:** разработать структурную модель предрасположенности и способ первичного прогноза БА у детей.

**Методы исследования:** клинико-anamnestические, компьютерная кардиоинтервалография, компьютерная флоуметрия, психологическое тестирование, генетико-дисперсионный, генетико-корреляционный, генетико-кластерный анализ, анализ оценки фенотипических и генетических ассоциаций.

**Используемая аппаратура:** исследовательский программно-аппаратный комплекс кардиоинтервалографии ПРАГ-03Ф, многофункциональный автоматизированный спирометр (МАС-1), прикладная программная система общего и медицинского генетического анализа (ППС «ОМЕГА»).

**Результаты.** Выявлены новые маркеры предрасположенности к БА из группы показателей, характеризующих вегетативный статус организма. Впервые разработана структурная модель генетической предрасположенности к БА на основе неиммунных маркеров, включающая три формы предрасположенности к БА. Получены данные, указывающие на преимущественное наследование маркеров предрасположенности к БА по материнской линии. Впервые установлено влияние сегрегационного генетического груза на развитие предрасположенности к астме. Предложен двухэтапный способ определения величины индивидуального риска развития БА у детей: первый этап включает диагностику формы предрасположенности к БА на основе интегральной оценки состояния вегетативного статуса; на втором этапе рассчитывают величину индивидуального риска развития БА для конкретной формы, используя оценку состояния мелких бронхов у обследуемого лица по данным компьютерной флоуметрии. Практическое использование предложенного способа позволит осуществлять первичный прогноз БА у детей и её последующую адресную профилактику.